



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 197 24 546 A 1

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 39/00
A 61 K 38/17

②1 Aktenzeichen: 197 24 546.3
②2 Anmeldetag: 11. 6. 97
④3 Offenlegungstag: 18. 12. 97

DE 197 24 546 A 1

⑥6 Innere Priorität:

196 23 775.0 14.06.96

⑦1 Anmelder:

Hobohm, Uwe, Dr., 79400 Kandern, DE

⑦2 Erfinder:

gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Krebs sowie Kit zur Herstellung dieser Zusammensetzung

DE 197 24 546 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 97 702 051/535

11/23

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Krebs sowie einen Kit zur deren Herstellung.

In den vergangenen Jahrzehnten konzentrierte sich ein nicht unerheblicher Teil der medizinischen Forschungsaktivitäten darauf, die den verschiedenen Krebserkrankungen zugrundeliegenden Mechanismen zu studieren und daraus geeignete Therapieformen sowie Medikamente zu entwickeln. Die typischen Therapieformen umfassen Chemotherapie, Strahlentherapie, Hormontherapie sowie operative Eingriffe. Bei all diesen Bemühungen wurde ein Fortschritt dergestalt erzielt, daß durch die verschiedenen Therapieformen zusammengekommen und über alle möglichen Krebsfälle gemittelt die statistische Lebenserwartung über einen mittleren Zeitraum — oft werden fünf Jahre beobachtet — verlängert wurde. Die Frage, ob die genannten herkömmlichen Therapieformen überhaupt eine Heilwirkung im Sinne einer Kurierung, d. h. einer vollständigen Ausmerzung der Krebszellen haben, ist noch nicht abschließend beantwortet, sie muß jedoch eher negativ beantwortet werden. Es gibt eine Reihe von Studien, die zeigen, daß die Langzeitlebenserwartung (zehn bis fünfzehn Jahre) — entgegen landläufiger Ansicht — durch herkömmliche Therapieformen nicht gesteigert wird (Masood 1995), (Swartzendruber, Retsky et al. 1994) (Glover and Miaskowski 1994). Sicher ist jedoch, daß besonders Chemo- und Strahlentherapie mit einer Reihe von zum Teil gravierenden Nebenwirkungen verbunden sind. So werden toxische Auswirkungen ebenso beobachtet wie erhebliche mutagene und krebserzeugende Nebenwirkungen. Darüberhinaus sind Chemo- und Strahlentherapie mit erheblichen Kosten verbunden (die Chemotherapie eines Leukämiekranken kostet etwa 100 000 DM).

Ein weiterer gravierender Nachteil der Chemo- und Strahlentherapie ist darin zu sehen, daß die körpereigene Immunabwehr der Krebszellen geschwächt wird, die normalerweise Krebszellen erkennt und vernichtet (Sporn 1996).

Der Einfluß des Immunsystems bei Krebs ist in der Fachliteratur vielfach belegt und wird anschaulich bewiesen beispielsweise dadurch, daß immundefekte Patienten (AIDS) oder immunsupprimierte Patienten (nach Organtransplantationen) häufiger an Krebs erkranken als Gesunde. Warum Krebs auch in ansonsten Gesunden entstehen kann ist noch unklar. Klar ist aber, daß Tumoren und Metastasen Gegenstand heftiger Immunreaktionen sind, bei denen das Immunsystem auch gelegentlich gewinnt: sogenannte Spontanregressionen, also das Verschwinden von Metastasen und auch von soliden Tumoren ohne Behandlung, liegen wahrscheinlich im Prozentbereich. Fallbeschreibungen von Spontanregressionen auch schwerster, aufgegebener Krebsfälle liegen in der Fachliteratur hundertfach vor und beweisen die Existenz einer Immunabwehr von Krebszellen (Challis and Stam 1990).

Bei der Immunstimulation zur Krebsabwehr wurden im wesentlichen vier Strategien verfolgt. Entsprechend der ersten Strategie werden Krebszellen dem Organismus entnommen, im Reagenzglas verändert und wieder in den Organismus implantiert. So berichten beispielsweise Luster und Leder, daß mit dem Chemokin IP10 transfizierte Tumorzellen von Mäusen zur Auflösung des Tumors führten, wenn die solchermaßen behandelten Tumorzellen in die bereits einen Tumor tragenden

Mäuse wieder injiziert wurden (Luster and Leder 1993).

Eine mögliche Erklärung, weshalb bestimmte Tumoren bzw. Tumorzellen trotz intaktem Immunsystem überleben und sich sogar vermehren können, kann darin gesehen werden, daß die entsprechenden Tumorzellen eine zu geringe Zahl von Antigenen auf ihrer Oberfläche präsentieren, die sie als Krebszellen ausweisen. Versuche, bei denen man Ratten Hybridzellen aus Krebszellen und Antigenpräsentierenden B-Zellen injizierte, zeigten, daß auf diese Art und Weise eine normalerweise zur Entwicklung von Krebs führende Behandlung nicht zur Ausbildung von Krebs (Guo, Wu et al. 1994).

Die zweite bei der Immunstimulation zur Krebstherapie verfolgte Strategie sieht eine Behandlung mit Antikörpern vor.

Das dieser Strategie zugrundeliegende Konzept besteht darin, daß die gegen ein spezifisches Oberflächenantigen von Krebszellen gerichteten Antikörper nach Bindung an die Krebszellen ein Signal für Killerzellen sind, die die Voraussetzung für die beobachtete Krebsregression (Hara, Takechi et al. 1995). Entsprechende Untersuchungen wurden auch bei Menschen mit der Verbesserung der Erkennung von Krebszellen durch Killerzellen durchgeführt (Nita et al. 1990). In einer 189 Patienten mit Darmkrebs umfassenden Studie wurde eine um 30% höhere 5-Jahresüberlebensrate nach Operation festgestellt, wenn den Patienten Antikörper injiziert wurden, die für ein auf Zelloberflächen von malignen Zellen vorkommendes Glykoprotein spezifisch sind (Riethmüller, Schneider-Gädick et al. 1994).

Die dritte Strategie zur Immunstimulation sieht die Behandlung mit Cytokinen vor. Die anfangs in dieses Verfahren gesetzten großen Hoffnungen, wobei zuerst Interferon, dann Tumornekrosefaktor propagiert wurde, wurden durch die bei systemischer Verabreichung der genannten Cytokine beobachtete Toxizität rasch gedämpft. Derzeit konzentriert sich das Interesse auf die Verwendung von Interleukinen, speziell IL-2, wobei dieses im Gegensatz zu den Verhältnissen bei systemischer Verabreichung bei Injektion direkt in die Bereiche des Tumors gute Erfolge ohne Nebenwirkungen aufweist, zumindest bei Mäusen (Maas, Dullens et al. 1993).

Schließlich existieren als vierte Strategie noch Ansätze, die auf der unspezifischen Immunstimulation beruhen, wie z. B. der Misteltherapie oder der Thymustherapie, wobei die bereits vorliegenden Ergebnisse als nicht spektakulär einzustufen sind.

Trotz des grundsätzlich erfolgversprechenden Ansatzes der Immunstimulation bei der Krebstherapie weist auch dieses Konzept eine Reihe von Nachteilen auf.

Die Entnahme von Krebszellen und ihre Behandlung im Reagenzglas, wie sie in den vorhergehenden Absätzen diskutiert wurde, ist bei tiefsitzenden Tumoren operativ kaum möglich und erscheint darüber hinaus für den Klinikalltag zu aufwendig.

Das Problem der Erreichbarkeit von tiefsitzenden oder nicht gut abgegrenzten Tumoren ist auch für den Fall problematisch, daß Cytokine (Interferon, Interleukine, Tumornekrosefaktor) lokal verabreicht werden sollen. Darüberhinaus wird in der Literatur deren Wirksamkeit noch kontrovers diskutiert.

Ein Nachteil der vergleichsweise weichen Therapieformen wie Misteltherapie oder Thymustherapie ist in ihrer Unspezifität begründet, d. h. sie stimulieren das Immunsystem allgemein, nicht aber mit einer tumorspezifischen Wirkung. Sie können aber dazu dienen, spezifischere Methoden zu unterstützen.

Im folgenden werden hier unter Tumorantigenen Ei-

weißmoleküle verstanden, die nur oder hauptsächlich auf der Zelloberfläche von Krebszellen sitzen. Oder es handelt sich um von Krebszellen produzierte Eiweißstoffe, die während des Stoffwechsels oder beim Absterben der Krebszellen freigesetzt werden. Tumorantigene zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine spezifische Immunreaktion bewirken können, beispielsweise in Form der Bildung von Antikörpern oder T-Zellen. Spezifische Antikörper und T-Zellen bedeutet im Folgenden, daß sie sich gegen die spezielle Krebsvariante des speziellen Patienten richten, hingegen bei andern Krebsformen womöglich unwirksam sind. In der Regel handelt es sich bei Tumorantigenen um Proteine oder Peptide.

Die Suche nach Tumorantigenen wird intensiv betrieben, um beispielsweise den eindeutigen Nachweis einer Erkrankung aus der Blutanalyse des Patienten führen zu können, oder um Antikörper zu generieren, die nur Krebsgewebe erkennen. Leider hat man bislang nur wenige Tumorantigene identifiziert, und alle bislang bekannten Tumorantigene haben den Nachteil, daß sie sich zwar vorwiegend bei den Krebszellen finden, aber eben auch in machen gesunden Geweben. Das heißt, die bekannten Tumorantigene sind nicht spezifisch genug für die Krebszellen. In der Diagnostik versucht man diesem Nachteil zu begegnen, indem man versucht, eine Kombination von mehreren für den Krebs charakteristische Tumorantigene zu identifizieren, deren Kombination dann relativ spezifische Aussagen zuläßt.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zusammenstellung zur Behandlung von Krebs bereitzustellen, das die vorgenannten Nachteile überwindet und mit wenigen oder keinen Nebenwirkungen verbunden ist und darüber hinaus eine spezifische — gegen eine bestimmte Krebsform — Behandlung des Krebsleidens erlaubt.

Das wesentlich neue dieses Antrags besteht darin, daß eine Charakterisierung und Kenntnis der spezifischen Tumorantigene nicht mehr notwendig ist, und daß ihre Isolation deshalb ebenfalls nicht mehr notwendig ist. Sondern man bedient sich der Tumorantigene, die in der Gesamtproteinfraktion des Harns eines Krebspatienten enthalten sind — bevorzugt im Eigenharn —, zum Zwecke der Immunstimulation. Bislang gibt es eine Reihe von Arbeiten, die Tumorantigene im Urin von Krebspatienten nachgewiesen haben (z. B. (Jimbow et al. 1993), (Katayama et al. 1993), (Nguyen, Watanabe et al. 1994), (Yoshimura et al. 1994)). Die Immunstimulation durch Applikation von Antigene ist allgemein bekannt, beispielsweise bei Impfungen, wobei in diesem Zusammenhang die Choleraimpfung hervorzuheben ist, da sie mit einem einzigen Antigenprotein, dem Cholera toxin durchgeführt wird (Jertborn et al. 1994), nicht also mit einem abgetöteten Erreger wie beispielsweise bei Polio. Eine Immunstimulation durch oral zugeführte Antigene ist also prinzipiell möglich.

Ein weiterer Vorteil der Methode besteht darin, daß einer Drift der Antigene — also dem Verändern der Tumorantigene mit dem Fortschreiten der Krankheit — wirksam begegnet werden kann, da der Eigenurin des Patienten jederzeit den aktuellen Antigenstatus des Tumors widerspiegelt. Diese "flexible response" ist durch keine der bekannten Methoden erreichbar.

Die Verwendung des aus dem Eigenurin isolierten Proteinextraktes besteht in einer Re-Applikation, sei es durch Injektion, sei es durch orale Einnahme, oder ähnliche in der Medizin bekannte Applikationsformen. Das Ziel der Re-Applikation ist eine Erweckung oder Verstärkung der Immunantwort gegen Krebszellen.

Schließlich ist eine Aufgabe der Erfindung die Bereitstellung eines Kits zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Krebs, das den obengenannten Erfordernissen genügt.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch eine pharmazeutische Zusammenstellung zur Behandlung von Krebs gelöst, die aus dem Urin von an Krebs erkrankten Tieren oder Menschen gewonnene Proteine und/oder Peptide enthält.

Bevorzugte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen gegeben.

Darüber hinaus wird die Aufgabe gelöst durch den erfindungsgemäßen Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammenstellung zur Behandlung von Krebs, enthaltend

a) mindestens eine Vorrichtung und/oder mindestens ein Mittel zum Gewinn von Peptiden und/oder Proteinen aus Urin, und

b) mindestens ein Mittel und/oder mindestens eine Vorrichtung, um die gewonnenen Peptide und/oder Proteine in eine Darreichungsform zu überführen.

Besonders bevorzugt enthalten die gewonnenen Proteine und/oder Peptide mindestens ein Tumorantigen.

In einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammenstellung kann vorgesehen sein, daß das Tumorantigen/die Tumorantigenmischung mit dem zu behandelnden Krebs korrespondiert.

Die Erfindung schlägt vor, daß das Tumorantigen (die Tumorantigenmischung) der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammenstellung in eine immunstimulierende Form überführt wird.

Bevorzugt ist der tierische Organismus ausgewählt aus der Gruppe Mäuse, Ratten, Affen und Hunde und umfaßt Tiermodelle für verschiedene Krebsformen. Ein besonders bevorzugter Organismus ist der Mensch.

Ganz besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammenstellung, bei der derjenige Organismus, aus dessen Urin das Tumorantigen (die Tumorantigenmischung) gewonnen ist, identisch ist mit dem an Krebs erkrankten Patienten, für den die pharmazeutischen Zusammensetzung bestimmt ist.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung einen Gehalt an mindestens einem weiteren therapeutisch wirkenden Agens aufweist.

Bevorzugt schlägt die Erfindung vor, daß die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ein physiologisch akzeptables Trägermaterial aufweist.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann in einer Darreichungsform vorliegen, die die orale, nasale, rektale, vaginale, topische und lokale Anwendung sowie Injektion erlaubt.

Die im Urin enthaltenen Proteine und/oder Peptide können durch Aussalzen, Reinigen über Gelsäulen, chromatographische Reinigungsverfahren, Einengung, Lyophilisation, Fraktionierung, Entsalzung, elektrophoretische Reinigung oder Kombinationen davon gewonnen werden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden die Proteine und/oder Peptide aus demjenigen Urin gewonnen, der jeweils in verschiedenen Phasen der Krebserkrankung des tierischen/menschlichen Organismus anfällt.

Bei dem erfindungsgemäßen Kit zur Herstellung ei-

ner pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Krebs ist vorgesehen, daß er enthält:

- a) mindestens ein Mittel und/oder mindestens eine Vorrichtung zum Gewinnen von Proteinen und/oder Peptiden aus Urin, und
- b) mindestens ein Mittel und/oder mindestens eine Vorrichtung, um die gewonnenen Proteine/Peptide in eine Darreichungsform zu überführen.

Bevorzugt enthält der Kit zusätzlich mindestens ein Mittel und/oder mindestens eine Vorrichtung, um das/ die aus Urin gewonnene(n) Protein(e)/Peptid(e) in eine immunstimulierende Form zu überführen.

Die Proteine und/oder Peptide lassen sich bevorzugt durch Mittel und/oder Vorrichtungen zum Aussalzen, zur Reinigung über Gelsäulen, zu chromatographischen Reinigungsverfahren, Einengung, Lyophilisation, Fraktionierung, Entsalzung, elektrophoretische Reinigung oder Kombinationen davon gewinnen. Besonders bevorzugt ist die Gelfiltration.

Der Kit kann weiterhin mindestens ein zusätzliches therapeutisch wirksames Agens umfassen.

Der Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, daß durch die Verabreichung mindestens eines aus Urin gewonnenen Proteins und/oder Peptids, welches ein Tumorantigen sein kann, die Behandlung von Krebs unter Vermeidung der eingangs angeführten Nachteile herkömmlicher Krebstherapien möglich ist.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung, die bevorzugt einen Gehalt an mindestens einem aus Urin gewonnenen Tumorantigen aufweist, ist insoweit von besonderem Vorteil, als daß sie ohne Nebenwirkungen, zumindest ohne gravierende Nebenwirkungen, angewendet werden kann und dennoch eine hocheffiziente Therapie des Krebsleidens möglich ist. Damit verbunden ist auch der Vorteil, daß die entsprechende pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Krebs mit anderen Therapieformen frei kombinierbar ist.

Die in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zum Einsatz gebrachten Proteine und/oder Peptide können vorteilhafterweise leicht unter Verwendung gängiger Labortechniken aus dem Urin von an Krebs erkrankten Menschen oder Tieren gewonnen werden. Darüber hinaus erlaubt die Gewinnung aus Urin, daß auf operative Eingriffe verzichtet werden kann, was die Herstellung eines derartigen Mittels besonders erleichtert.

Die gute Verträglichkeit sowie die leichte Zugänglichkeit einer derartigen pharmazeutischen Zusammensetzung erlaubt weiterhin eine jahrelange problemlose Nachbehandlung zur Prophylaxe von Rezidiven, die in der konventionellen Krebstherapie häufig zu beobachten sind und durch herkömmliche Methoden kaum zu vermeiden sind.

Korrespondieren ein oder mehrere in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene(s) Tumorantigen(e) mit dem zu behandelnden Krebs, so ist eine besonders effektive Therapie möglich, da die Immunantwort des Patienten damit spezifisch stimuliert werden kann und das auf diesem Wege stimulierte Immunsystem gegen die das Tumorantigen aufweisenden oder präsentierenden Krebszellen im Organismus vorgeht und diese letztendlich vernichtet, zumindest aber hinsichtlich ihrer Vermehrung begrenzt.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung bedingt im vorliegenden Fall eine spezifische

Immunstimulation, wobei hierin unter spezifischer Immunstimulation eine Erhöhung der Aktivität von spezifischen Antikörpern und/oder T-Zellen verstanden wird, in Abgrenzung zur unspezifischen Immunstimulation, bei der eine allgemeine Anhebung des Immunstatus, beispielsweise durch Echinacin, Vitamin C, Mistel- oder Thymusextrakte erfolgt.

Unter der Bezeichnung "korrespondieren" wird hierin verstanden, daß das/die Tumorantigen(e) in der im Urin vorkommenden Form direkt auf das Vorhandensein eines Tumors oder einer nicht-fühlbaren Krebserkrankung wie Leukämie zurückgeht. Die genannten Vorteile gelten auch dann, wenn das Tumorantigen mutiert oder fragmentiert ist, was zum einen durch die fortwährende Weiterentwicklung der Krebszellen im Körper und zum anderen durch die renale Clearance bedingt sein kann. Eine partielle Identität oder immunologische Ähnlichkeit, beispielsweise im Sinne einer Kreuzreaktivität, der Struktur des im Urin ausgeschiedenen Tumorantigens/ der Tumorantigene mit derjenigen im Körper ist für die Durchführung der technischen Lehre der vorliegenden Erfindung bereits ausreichend.

Mit Blick auf die möglichen Veränderungen des im Urin ausgeschiedenen Tumorantigens oder Tumorantigenmusters kann auch vorgesehen sein, daß sich diese Veränderungen in dem in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltenen Tumorantigenmuster widerspiegeln und der Gehalt und die Natur des in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltenen Tumorantigenmusters sich in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs ändern.

Grundsätzlich ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung nicht zwangsläufig erforderlich, daß die chemische Struktur des Tumorantigens/der Tumorantigene bekannt ist. Es ist bereits hinreichend, wenn die tumorantigene Eigenschaft einer Verbindung, die als isolierte Reinform oder in einer Zusammensetzung vorliegen kann, gegeben ist. Das Fehlen der Notwendigkeit, das Tumorantigenmuster chemisch charakterisieren zu müssen, wird als besonderer Vorteil der Erfindung angesehen.

In den bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen können weitere Vorteile hinsichtlich der Effizienz dadurch bedingt werden, daß einzelne Tumorantigene konjugiert und/oder komplexiert sind, was beispielsweise von Vorteil sein kann für die Applikation, die biologische Halbwertszeit und die Pharmakokinetik des dem typischerweise menschlichen Körper applizierten Tumorantigens.

Obleich das aus Urin gewonnene Tumorantigenpräparat bereits als solches immunstimulierende Wirkung aufweisen kann, kann dieser Effekt dadurch gesteigert werden, daß es in einer immunstimulierenden Form vorliegt, beispielsweise zusammen mit Freud'schem Adjuvans, Aluminiumoxid oder anderen im derartigen Stand der Technik bekannten Mitteln.

Grundsätzlich ist es möglich, die vorteilhaften Wirkungen der pharmazeutischen Zusammensetzung dadurch zu erzielen, daß das Tumorantigenpräparat aus dem Urin eines an Krebs erkrankten menschlichen und/oder tierischen Organismus gewonnen ist, wobei als tierischer Organismus hierin Mäuse, Ratten, Hunde, Affen und insbesondere Tiermodelle für verschiedene Krebsformen gelten. Die Auswahl eine geeigneten tierischen Organismus, speziell des jeweiligen Tiermodells für die einzelnen Krebsformen, kann durch den Fachmann in üblicher Weise, z. B. durch Vergleich des Tumorantigenmusters aus dem Tiermodell einerseits mit denen an

entsprechenden Krebsleiden erkrankten Patienten andererseits, bestimmt werden.

Ganz besonders vorteilhaft ist es jedoch, die entsprechenden Tumorantigen-enthaltenden Proteine und/oder Peptide aus dem Urin eines Menschen zu isolieren.

Ist diejenige Person, aus deren Urin das Tumorantigen gewonnen ist, identisch mit dem an Krebs erkrankten und zu behandelnden Patienten, besteht die Möglichkeit einer höchst effizienten immunvermittelten Behandlung des jeweiligen Krebsleidens, da die im Urin ausgeschiedenen Tumorantigene ein Höchstmaß an Übereinstimmung mit den im betroffenen erkrankten Körper aufweisen. Selbstverständlich können derartige Effekte noch durch die obengenannten Maßnahmen, wie beispielsweise Fragmentierung, Konjugierung, Komplexierung, Überführen in eine immunstimulierende Form und dergleichen, weiter erhöht werden. Ein weiterer Vorteil der Identität von Donor und Empfänger des — gegebenenfalls aufgearbeiteten und modifizierten — Tumorantigenpräparates ist darin zu sehen, daß mit dem Auftreten eines veränderten Tumorantigenmusters eine Anpassung der Immunstimulation an den Krankheitsverlauf gewährleistet ist, was durch keine andere Krebstherapie und hierfür verwendete Mittel gegeben ist.

Weist die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung einen Gehalt an mindestens einem weiteren therapeutisch wirksamen Agens auf, besteht die Möglichkeit, die Wirkung zu potenzieren. Ein typischer Anwendungsfall wäre die Behandlung von multiplen oder weit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, so daß beispielsweise mehr als ein aus dem Urin gewonnenes Tumorantigen oder entsprechende Analoge dem Patienten verabreicht werden können. Gleichzeitig ist die Verabreichung auch anderer therapeutisch wirksame Agenzien denkbar — etwa unspezifische Immunstimulantien wie Mistel- und Thymusextrakt — was aufgrund der Nebenwirkungsfreiheit all dieser Methoden als besonderer Vorteil anzusehen ist.

Aufgrund des der pharmazeutischen Zusammensetzung mutmaßlich zugrunde liegenden Wirkmechanismus sind praktisch alle Applikationsformen möglich, so daß die pharmazeutische Zusammensetzung in einer Darreichungsform vorliegen kann, die eine Applikation oral, nasal, rektal, vaginal, topisch oder lokal sowie Injektion erlaubt. Entsprechenderweise kann die Darreichungsform Tabletten, Dragees, Infusionen, Suppositorien, Tropfen, Sprays, Aerosole, Gele, Salben, Cremes und Pflaster umfassen.

Der erfindungsgemäße Kit, enthaltend

- a) mindestens eine Vorrichtung und/oder ein Mittel zum Gewinnen eines Tumorantigens oder von mehreren Tumorantigenen aus Urin, und
- b) mindestens ein Mittel und/oder mindestens eine Vorrichtung, um das gewonnene Tumorantigen/die gewonnenen Tumorantigene in eine Darreichungsform zu überführen, ist für die Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels besonders vorteilhaft. So wird beispielsweise gerade durch einen entsprechenden Kit die Möglichkeit eröffnet, daß jeder einzelne Patient oder zumindest jede Klinik für den einzelnen Patienten aus dessen eigenem Urin das entsprechende Tumorantigenpräparat gewinnen kann. Das Präparat kann in einer geeigneten Darreichungsform dem Patienten wieder selbst appliziert werden mit dem Ziel der spezifischen Behandlung des Krebsleidens. Damit werden vermittels

des erfindungsgemäßen Kits die obengenannten Vorteile der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Krebs realisierbar.

Eine erhöhte Wirksamkeit des unter Verwendung des erfindungsgemäßen Kits hergestellten Präparates kann dadurch erzielt werden, daß der erfindungsgemäße Kit weiterhin mindestens ein Mittel und/oder mindestens eine Vorrichtung umfaßt, um die aus Urin gewonnenen Peptide und/oder Proteine in eine immunstimulierende Form zu überführen und somit den Effekt der pharmazeutischen Zusammensetzung und der Therapie zu erhöhen.

Der erfindungsgemäße Kit erlaubt auch auf ausgesprochen einfache und überraschende Weise die Anpassung der Immunstimulation, und damit der Behandlung des Krebsleidens, an den patientenspezifischen Krankheitsverlauf.

Grundsätzlich kann ein entsprechender Kit auch mindestens ein weiteres therapeutisch wirksames Agens umfassen, das zusammen mit den Tumorantigenen enthaltenden Proteinen und/oder Peptiden, entweder in einer einzigen Darreichungs- und/oder Applikationsform oder getrennt voneinander, verabreicht werden kann. Die Bezeichnung "weiteres therapeutisch wirksames Agens" weist darauf hin, daß das mittels des erfindungsgemäßen Kits aus Urin gewonnene Peptid- und/oder Proteinpräparat als erstes wirksames Agens gilt.

Beispiele: werden nachgereicht

1. Herstellung
2. Anwendung.

Referenzen

- Challis, G. B. and H. J. Stam (1990). "The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987." *Acta Oncol.* 29(5): 545—550.
- Glover, J. and C. Miskowski (1994). "Small cell lung cancer: pathophysiologic mechanisms and nursing implications." *Oncol.Nurs.Forum* 21(1): 87—95.
- Guo, Y., M. Wu, et al. (1994). "Effective tumor vaccine generated by fusion of hepatoma cells with activated B cells." *Science* 263: 518.
- Hara, I., Y. Takechi, et al. (1995). "Implicating a role for immune recognition of self in tumor rejection: passive immunization against the brown locus." *J.Exp.Med.* 182: 1609.
- Jertborn, M. et al. (1994). *Vaccine* 12 : 1078.
- Jimbow, K. et al. (1993). "Melanin pigments and melanosomal proteins as differentiation markers unique to normal and neoplastic melanocytes." *J.Invest.Dermatol* 100: 259.
- Katayama, M. et al. (1993). "Increased fragmentation of urinary fibronectin in cancer patients detected by immunoenzymometric assay using domain-specific monoclonal antibodies." *Clin.Chim.Acta* 31: 115.
- Luster, A. D. and P. Leder (1993). "IP-10, a C—X—C— chemokine, elicits a potent thymus-dependent antitumor response in vivo." *J.Exp.Med.* 178: 1057—1065.
- Maas, R. A., H. F. Dullens, et al. (1993). "Interleukin-2 in cancer treatment: disappointing or (still) promising?" *Cancer Immunol.Immunother.* 36(3): 141.
- Masood, S. (1995). "Prediction or recurrence for advanced breast cancer." *Surg.Oncol.Clin.N.Am.* 4: 601.
- Nguyen, M., H. Watanabe, et al. (1994). "Elevated levels of an angiogenic peptide, basic fibroblast growth

factor, in the urine of patients with a wide spectrum of cancers." J. Natl. Cancer Inst. 86: 356—361.

Nita, T. et al. (1990). "Preliminary trial of specific targeting against malignant glioma." Lancet 335: 368.

Riethmüller, G., E. Schneider-Gädick, et al. (1994). "Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes'C colorectal carcinoma." Lancet 343 : 1177.

Sporn, M. B. (1996). "The war on cancer." Lancet 347: 1377—1381.

Swartzendruber, D. E., M. W. Retsky, et al. (1994). "An alternative approach for treatment of breast cancer." Breast Cancer Res. Treat. 32: 319.

Yoshimura, M. and et al. (1994). "Assessment of urinary beta-core fragment of chorionic gonadotropin as a new tumor marker of lung cancer." Cancer 73: 2745.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Krebs, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus dem Urin von an Krebs erkrankten Tieren oder Menschen gewonnene Proteine und/oder Peptide enthält.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Proteine und/oder Peptide mindestens ein Tumorantigen enthalten.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Tumorantigenmuster mit dem zu behandelnden Krebs korrespondiert.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Tumorantigenpräparat aus demjenigen Urin gewonnen wird, der jeweils in verschiedenen Phasen der Krebserkrankung des tierischen/menschlichen Organismus anfällt.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Tumorantigenpräparat in eine immunstimulierende Form überführt wird.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der tierische Organismus ausgewählt ist aus der Gruppe der Säugetiere einschließlich Mensch.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß derjenige Organismus, aus dessen Urin das Tumorantigenpräparat gewonnen wird, identisch ist mit dem an Krebs erkrankten Organismus, für den die pharmazeutische Zusammensetzung bestimmt ist.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Gehalt an mindestens einem weiteren therapeutisch wirksamen Agens aufweist.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein physiologisch akzeptables Trägermaterial aufweist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Proteine und/oder Peptide durch Aussalzen, Reinigen über Gelsäulen, chromatographische Reinigungsverfahren, Einengung, Lyophilisation, Fraktionierung, Entsalzung, elektrophoretisch Reinigung oder Kombinationen davon gewonnen werden.
11. Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Zu-

sammensetzung zur Behandlung von Krebs gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, gekennzeichnet durch:

- a) mindestens eine Vorrichtung und/oder mindestens ein Mittel zum Gewinnen von Peptiden/Proteinen aus Urin, und
- b) mindestens ein Mittel und/oder mindestens eine Vorrichtung, um die gewonnenen Peptide und/oder Proteine in eine Darreichungsform zu überführen.

12. Kit nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Kit weiterhin mindestens ein Mittel enthält, um die aus Urin gewonnenen Peptide und/oder Proteine in eine immunstimulierende Form zu überführen.

13. Kit nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Kit mindestens ein weiteres therapeutisch wirksames Agens umfaßt.